

Os anti-inflamatórios não esteróides

Aspectos gerais e o seu papel no tratamento da dor oncológica

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

General aspects and role in the treatment of cancer pain

Ferraz Gonçalves*

Resumo

Os anti-inflamatórios não esteróides são dos fármacos mais utilizados. Têm acções anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas. Os seus efeitos laterais são múltiplos e, embora em dose única sejam raros, a sua frequência aumenta rapidamente à medida que as doses se repetem, principalmente nos doentes idosos. Interactuem com fármacos que se ligam fortemente às proteínas plasmáticas.

Os AINE são, juntamente com o paracetamol, agentes de primeira linha no tratamento da dor ligeira a moderada do cancro, podendo também usar-se noutras fases da doença.

Palavras chave: anti-inflamatórios não esteróides, dor oncológica, metástases ósseas

Abstract

The nonsteroidal anti-inflammatory drugs are very commonly used, for its well-known anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic activities. They can cause multiple side effects that, although rare in single doses, increase with multiple doses specially in the elderly. They interact with drugs that bind strongly to plasma proteins. NSAIDs are, such as paracetamol, first line agents for the treatment of mild to moderate cancer pain but can be used in other stages of the disease.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cancer pain, bone metastases.

Introdução

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) são um grupo heterogéneo de compostos, muitas vezes sem relação química, mas com propriedades farmacológicas comuns.

Todos possuem acções anti-inflamatórias, analgésicas

e antipiréticas em doses terapêuticas.

Têm sido usados no tratamento de doenças do tecido conjuntivo, reumáticas e auto-imunes, na febre, na inflamação, na dismenorreia, na cólica renal e em muitos outros tipos de dor, nomeadamente na dor crónica associada ao cancro.

Mecanismo de acção

Exercem as suas acções farmacológicas primariamente pela inibição da ciclooxigenase, enzima que cataliza a conversão de ácido araquidónico na prostaglandina G_2 que é o substrato para a formação da prostaciclina, prostaglandinas e tromboxano (Fig.1). O modo como inibem a actividade da ciclooxigenase varia com os compostos. Alguns, como o cetoprofeno e o diclofenac também bloqueiam a lipoxigenase, inibindo a formação do leucotrieno B_4 , mediador da dor, pelo que são agentes analgésicos e anti-inflamatórios eficazes^{1,2} ao bloquearem a lipoxigenase, inibem também a formação dos leucotrienos C_4 , D_4 e E_4 (Fig.1) que, em conjunto, constituem a substância de acção lenta da anafilaxia. Pelo contrário, a indometacina é um anti-inflamatório potente e um analgésico fraco. Este e outros AINE, tais como o ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno e a tolmetina, inibidores potentes da ciclooxigenase, desviam a cascata para a via da lipoxigenase o que pode, pelo menos em parte, contribuir para o seu mau efeito analgésico dependente da dose. Assim, os AINE que bloqueiam as 2 vias têm vantagem teórica em termos de eficácia analgésica e segurança (diminuem a formação da substância de acção lenta da anafilaxia) sobre os que bloqueiam apenas a ciclooxigenase¹.

Outras acções farmacológicas individuais explicam a variabilidade de respostas observada na prática clínica³.

As propriedades anti-inflamatórias dos AINE evidenciam-se, em particular, nas artropatias inflamatórias, com redução, não só da dor, mas, também, do edema. Com alguns AINE, os marcadores sistémicos da inflamação, como a velocidade de sedimentação e as proteínas de fase aguda, reduzem-se na artrite reumatóide, não influenciando, no entanto, a história natural da doença. Têm actividade analgésica independente do efeito anti-inflamatório, sendo eficazes em muitos tipos de dor ligeira a moderada. A dose analgésica da maioria dos AINE é metade da dose anti-inflamatória por motivos não completamente conhecidos¹; existe um efeito de tecto para a analgesia, isto é, uma dose para além da qual não se obtém diminuição da dor. A actividade antipirética exerce-se a nível do hipotálamo. São eficazes na febre inflamatória, mas não têm a capacidade de reduzir a temperatura corporal normal ou a hiperpirexia de outra origem.

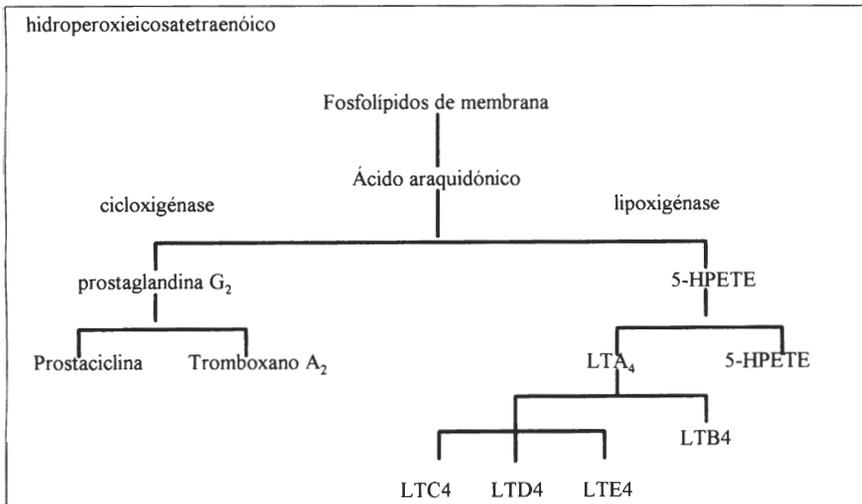
Farmacocinética

Os AINE são absorvidos quase completamente por via oral⁴. Após as refeições, a sua absorção pode atrasar-se,

* Assistente hospitalar de Medicina Interna
Unidade de Cuidados Paliativos do Instituto Português de Oncologia, Porto

Recebido para publicação em 18.12.95

Figura 1. Síntese das prostaglandinas e leucotrienos



LT (leucotrienos); 5-HPETE (ácido 5-hidroperoxieicosatetraenóico)

mas não está diminuída. Todos se ligam extensamente às proteínas plasmáticas, podendo a sua fracção livre estar aumentada na hypoalbuminemia³.

Podem dividir-se em 2 grupos com base na semivida plasmática de eliminação: de semivida curta (menos de 6 h) — ácido acetilsalicílico, diclofenac, cetoprofene, ketorolac e indometacina; e de semivida longa (mais de 10 h) — ex., naproxeno, piroxicam. Alguns de semivida curta, como o sulindac e o fenbufene, têm metabolitos activos cuja semivida é maior do que a da droga-mãe. A concentração plasmática de equilíbrio durante a administração regular só se atinge após cerca de 5 semividas, o que, para drogas como o piroxicam, significa cerca de 1 semana³.

Todos os AINE são extensamente metabolizados no fígado por vários mecanismos. A excreção renal da maioria é relativamente insignificante na eliminação global da droga inalterada. No entanto, esta via de excreção da droga inalterada e dos seus metabolitos farmacologicamente activos pode ser importante em doentes com disfunção renal¹.

Os Quadros 1 e 2 mostram a classificação química, o início e duração analgésicas, e as doses de alguns AINE.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos podem dividir-se em: tipo A, manifestações previsíveis da farmacologia normal, dependentes da dose ou das propriedades toxicológicas do composto, que se crê serem consequência da inibição da ciclooxigenase; e tipo B, respostas qualitativamente anormais, imprevisíveis e independentes da dose³, presumindo-se que muitas delas sejam mediadas por mecanismos imunológicos, embora não haja provas directas.

Os efeitos tóxicos são mais frequentes a todos os níveis na idade avançada. Em dose única, produzem poucos efeitos laterais, mas prosseguindo a administração por

7 a 10 dias, a sua incidência aumenta muito. Ao contrário do que sucede com a analgesia, não há efeito de tecto em relação à toxicidade⁵.

Toxicidade gastrointestinal

A toxicidade a nível gastrointestinal é a mais comum dos AINE. Em 10 a 20% dos doentes ocorrem sintomas gastrointestinais superiores - náuseas, vômitos, dispepsia. Os 2 grandes problemas são a gastrite difusa e as úlceras duodenais e gástricas, mas a toxicidade não se limita à parte superior do tubo digestivo, sendo o intestino delgado e o intestino grosso também danificados pelo uso crónico dos AINE⁶. Após a administração oral, há quase sempre hemorragia oculta, mas

pode haver perfuração gastrointestinal ou hemorragia evidente, por dano agudo da mucosa ou por úlcera péptica. Quando administrados por outras vias, também provocam toxicidade gastrointestinal e, por via rectal o risco parece maior do que por via oral⁷ estes factos são a favor da hipótese de que os AINE exercem, pelo menos, parte dos seus efeitos adversos a nível gastrointestinal, após absorção sistémica. As complicações graves não são, muitas vezes, precedidas de sintomas^{6,8} e a presença destes não prediz qualquer patologia gástrica particular⁴. O ácido acetilsalicílico é o que maior toxicidade gastrointestinal produz; o etodolac e a nabumetona são os menos tóxicos¹. Efeitos laterais mais raros são: ulceração esofágica, estenose esofágica, estomatite e pancreatite⁹. O ácido mefenâmico, o ácido flufenâmico e a indometacina podem também provocar diarreia⁹.

Existem vários factores de risco para os efeitos laterais a nível gastrointestinal: idade avançada, especialmente no sexo feminino, dose dos AINE, história de úlcera ou de outras complicações gastrointestinais associadas aos AINE, necessidade prévia de usar antiácidos ou bloqueadores H₂, e o uso de corticosteróides⁸. O álcool, a cafeína, o tabaco e a presença de doenças concomitantes têm sido também considerados factores de risco, mas os dados não são conclusivos⁶. A maioria das lesões gastrointestinais ocorre nas primeiras semanas de tratamento⁸. O risco de efeitos laterais graves parece diminuir ao fim de cerca de 4 semanas de administração; aparentemente, há uma adaptação, desenvolvendo-se uma resistência parcial ao dano da mucosa, em especial do corpo e do fundo gástrico⁶. A incidência de úlcera gástrica e duodenal pode reduzir-se com o misoprostol na dose de 200 µg 4 vezes por dia; a diarreia, o seu efeito lateral principal, é autolimitada e pode controlar-se se for administrado depois das refeições⁸. Os antagonistas H₂ reduzem também a incidência de úlcera duodenal, mas não a de úlcera gástri-

Quadro 1. Classificação química dos AINE

Salicilados - ácido acetilsalicílico, diflunisal.
Acetatos - diclofenac, etolodac, indometacina, sulindac, tolmetina.
Propionatos - fenbufene, fenoprofene, flurbiprofeno, ibuprofeno, cetoprofeneo, naproxeno, ácido tiaprofênico.
Fenamatos - ácido flufenâmico, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico.
Oxicams - piroxicam, tenoxicam.
Pirazolonas - azapropazona, fenilbutazona.
Butazonas - nabumetona.

ca¹. Nenhum outro fármaco provou ser eficaz na redução da incidência de dano gastrointestinal produzido pelos AINE⁶.

É difícil delinear uma estratégia para o uso profilático de protectores da mucosa, por falta de dados, mas é razoável usá-los nos doentes com história de doença péptica e de hemorragia gastrointestinal. Não é claro durante quanto tempo se devem administrar estes protectores, dada a existência da adaptação citada anteriormente.

Nefrotoxicidade

Em alguns hospitais, os AINE são a causa mais comum de insuficiência renal aguda (IRA), necessitando consulta de Nefrologia¹⁰.

As prostaglandinas contribuem mais para a manutenção da hemodinâmica renal em circunstâncias adversas do que em circunstâncias normais¹¹. O risco de insuficiência renal é, por isso, maior em certas circunstâncias, como idade avançada, insuficiência cardíaca, cirrose com ascite, síndrome nefrótica, estenose da artéria renal, hipovolemia, hipotensão, doença renal (especialmente nefrite lúpica), gota, diabetes insulino-dependente, e quando há simultaneamente exposição a produtos de contraste radiológico, aminoglicosídeos e outros nefrotóxicos, diuréticos (em especial o triamtereno) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (particularmente o captopril)^{2, 10, 12}.

A indometacina e o naproxeno, em particular, que têm uma alta depuração renal dos seus metabolitos, devem evitar-se na insuficiência renal. O sulindac, o diflunisal, a nabumetona e o etodolac podem ser tentados nestes doentes, monitorizando a função renal¹.

Existem 3 tipos de disfunção renal aguda associada ao uso de AINE: a IRA, a hipercalemia e a nefrite intersticial aguda, com ou sem proteinúria intensa (por vezes no nível nefrótico). A forma mais comum é a IRA reversível, dependente das prostaglandinas, caracterizada por oligúria no início, seguida de um curso não-oligúrico⁹, aumento de peso, nível da creatinina rapidamente ascendente e,

Quadro 2. Dose, início e duração de acção de alguns AINE^{1,15}

Agente	Acção analgésica		Dose	Dose máxima diária
	Início (h)	Duração (h)	mg	mg
Diclofenac	1-2	6-12	50-100 cada 8/12 h	200
Ibuprofeno	0.5	4-6	400-600 cada 6 h	3200
Cetoprofene	0.5-1	4-6	25-60 cada 6/8 h	300
Naproxeno	0.5-1	até 7	250-275 cada 6/8 h	1500
Piroxicam	1	48-72	10-20/d	20
Sulindac	1-2	até 12	200 cada 12 h	400
Etodolac	0.5	6-12	200-400 cada 6/8 h	1200
Diflunisal	1-3	8-12	500 cada 12 h	1500

por vezes, hipercalemia; a excreção fraccionada do sódio é geralmente baixa, mas pode estar elevada nos casos mais graves, indicando necrose tubular aguda¹⁰. A IRA é habitualmente reversível com a suspensão do fármaco, mesmo quando é necessário usar diálise, mas, em alguns casos, resulta em insuficiência renal terminal requerendo tratamento substitutivo crónico¹².

O uso prolongado dos AINE pode resultar em insuficiência renal crónica - nefropatia analgésica - caracterizada por nefrite intersticial e necrose papilar¹¹, mais frequentemente associada à fenacetina, mas também a outros AINE; os salicilados, quando usados isoladamente, não, estão associados a necrose papilar¹². Esta, geralmente, não é reversível com a suspensão do analgésico responsável.

As prostaglandinas renais regulam também o balanço da água. A sua inibição provoca retenção de água e sódio. A retenção da água pode ser desproporcionada em relação à do sódio, provocando hiponatremia em alguns doentes; com as tiazidas este efeito é aditivo¹¹. A retenção de sódio e água faz diminuir a resposta aos diuréticos.

Toxicidade pulmonar

Pode ocorrer broncospasmo numa percentagem que pode atingir os 20% dos asmáticos adultos com a administração de ácido acetilsalicílico ou de outro AINE por via oral, existindo mesmo uma síndrome caracterizada por polipose nasal e hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico. Portanto, devem ser administrados com cuidado nos asmáticos e nunca em doentes com história de reacções deste tipo. O cetoprofene e o diclofenac podem causar menos toxicidade a este nível⁹.

Vários AINEs foram associados a pneumonite de hipersensibilidade, que se manifesta por febre, tosse não produtiva, sibilos e crepitações; na radiografia do tórax aparecem, geralmente, infiltrados bilaterais¹¹.

Toxicidade hepática

Todos os AINE têm o potencial de aumentar o nível das enzimas hepáticas. Os efeitos tóxicos podem ser he-

patocelulares (elevação das transaminases), colestáticos (elevação da fosfatase alcalina e das bilirrubinas) ou mistos¹. O risco é maior quando há doença hepática, alcoolismo ou insuficiência cardíaca congestiva¹. Com o diclofenac foi resistida hepatotoxicidade em vários doentes, tendo-lhe sido atribuídas directamente algumas mortes¹³. Na maioria dos outros doentes, os sinais e sintomas resolveram-se em 4 a 6 semanas após a suspensão do fármaco¹³. Alguns destes doentes reiniciam outros AINE (naproxeno, piroxicam) sem problemas¹.

O ácido acetilsalicílico tem sido associada à síndrome de Reye.

É prudente reduzir a dose dos AINE, com a possível excepção do etodolac, em 25 a 50% dos doentes com história de doença hepática. Todos os doentes devem ser monitorizados para doença hepática antes do início do uso dos AINE e de novo dentro de 6 semanas¹.

Toxicidade do sistema nervoso central

Ocorrem reacções adversas menores do sistema nervoso central, como cefaleias, *tinitus*, tonturas, provavelmente com todos os AINE, mas mais frequentemente com a indometacina. Os *tinitus* são o sintoma mais comum de toxicidade do SN induzida pelo ácido acetilsalicílico¹, juntamente com a hipoacusia; são geralmente sintomas precoces de toxicidade e reversíveis com a diminuição ou a descontinuação da droga¹⁴.

Podem provocar também alterações ligeiras do humor, cognitivas e da percepção⁴.

Foram descritos casos raros de depressão grave com a indometacina⁹.

Quase todos os casos de meningite asséptica associados aos AINE envolveram o ibuprofeno. Esta reacção tem sido reproduzida, em alguns casos, apenas com um comprimido.

Caracteriza-se por cefaleias, febre arrepios, confusão mental e rigidez da nuca; no líquor há elevação dos leucócitos e das proteínas, mas sem evidência de infecção¹¹.

Toxicidade hematológica

Nos doentes com coagulopatias graves, devem ser evitados. Nos doentes que tomam anticoagulantes, a administração de ibuprofeno, começando com doses não superiores a 200 mg 3 vezes por dia, pode fornecer analgesia suficiente sem precipitar hemorragia gastrointestinal³. Os AINE alteram a agregação plaquetária, inibindo reversivelmente o tromboxano A₂, enquanto o ácido acetilsalicílico o inibe irreversivelmente¹.

Efeitos laterais mais raros são: trombocitopenia provocada pelo diclofenac, ibuprofeno, piroxicam e indometacina^{3,9}, anemia hemolítica associada ao ácido mefenâmico, diclofenac, ibuprofeno e naproxeno, agranulocitose e anemia aplástica com a fenilbutazona.

Toxicidade cutânea

A urticária é a reacção cutânea mais comum ao ácido acetilsalicílico, mas também ocorre com outros AINE¹¹. Podem surgir erupções morbiliformes com vários deles, em especial com o fenbufene³. Há casos descritos de angioedema com o ibuprofeno, a azapropazona e o piroxicam³.

Têm sido descritas reacções de fotossensibilidade, com aparecimento de vesículas e bolhas nas áreas expostas ao sol, associadas ao piroxicam e, mais raramente, a outros AINE⁹. Aqueles 2 fármacos são também os mais frequentemente associados ao eritema multiforme e à sua variante, a síndrome de Stevens-Johnson, as complicações dermatológicas mais graves, com uma percentagem de casos fatais entre 6 e 25%⁹.

Anafilaxia

A maioria dos AINE pode provocar anafilaxia.

Interações (Quadro 3).

Os AINE ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas (principalmente à albumina), deslocando outras drogas. Por isso, as interacções são frequentes com drogas que se ligam também fortemente às proteínas.

O fenoprofen, o ibuprofeno, o naproxeno e o etodolac não interferem com a terapêutica hipocoagulante, mas elevam também o risco de hemorragia pela inibição da função plaquetária. A fenilbutazona, a oxifenbutazona, o ácido acetilsalicílico e a indometacina devem ser particularmente evitados nos doentes a fazer hipocoagulação¹.

Todos os AINE reduzem a depuração dos aminoglicosídeos, podendo potenciar a nefrotoxicidade mútua, pelo que se deve monitorizar a concentração plasmática dos aminoglicosídeos e ajustar a dose.

Os AINE em geral, e a indometacina em particular, podem interferir com o controlo farmacológico da hipertensão e da insuficiência cardíaca nos doentes que tomam bloqueadores, β inibidores da enzima de conversão da angiotensina e diuréticos¹.

A redução potencial da função renal pode reduzir a depuração e, conseqüentemente, aumentar a concentração plasmática e o risco de toxicidade de fármacos como a digoxina, pelo que, neste caso, se deve evitá-los ou, se tal não for possível, medir frequentemente a concentração da digoxina e/ou da creatinina⁴.

Inibem a excreção renal do lítio, aumentando, assim, a sua concentração plasmática e o risco de toxicidade⁴.

A depuração do metotrexato é também inibida pelos AINE, por mecanismo desconhecido⁴.

A metoclopramida aumenta a velocidade e a extensão de absorção dos AINE⁴.

Os AINE deslocam a fenitoína das proteínas plasmáticas. Assim, para o mesmo nível de droga livre, activa, é necessário atingir uma concentração total menor, pelo

que os níveis plasmáticos se devem interpretar com cuidado⁴.

Tratamento da dor oncológica

Os AINE são, juntamente com o paracetamol, agentes de primeira linha no tratamento da dor ligeira a moderada do cancro, constituindo o primeiro degrau da escada analgésica da Organização Mundial de Saúde¹⁷; podem também usar-se noutras fases. No tratamento regular, usam-se isoladamente ou em combinação com opióides, com os quais têm uma acção pelo menos aditiva. Os AINE têm, como já foi referido, um efeito de tecto, pelo que acima de uma certa dose não há aumento da analgesia¹. Não provocam dependência e, aparentemente, não se desenvolve tolerância ao seu efeito¹⁶.

Os AINE têm sido considerados particularmente úteis no tratamento da dor associada às metástases ósseas. Após a descoberta do papel das prostaglandinas na destruição óssea induzida pelos tumores, chegou-se mesmo a pensar que tinham uma acção específica sobre a evolução deste tipo de metástases. No entanto, alguns estudos realizados posteriormente para avaliar essa acção não mostraram benefício em termos de recidiva ou no desenvolvimento das metástases ósseas^{18, 19}. Na realidade, esses resultados não são surpreendentes, já que a investigação revelou o envolvimento de muitos outros mediadores na metastização óssea, para além das prostaglandinas²⁰. A ausência de efeito na evolução das metástases ósseas não invalidaria, porém uma eficácia particular na dor a elas associada. E, assim, vários autores consideram que os AINE têm um papel muito importante no tratamento da dor óssea^{21, 23}; contudo, outros mostram-se menos seguros dessa importância¹⁸. De facto, os autores que reviram os estudos já publicados não puderam concluir que os AINE sejam particularmente eficazes na dor óssea^{5, 18}.

Os AINE podem administrar-se por via oral, rectal, intramuscular, tópica e em perfusão contínua, endovenosa ou subcutânea. A via oral é a mais conveniente na maioria das situações, sendo, por isso, a mais utilizada. A via intramuscular não é adequada para uso repetido, pelo que deve reservar-se para casos especiais, como na dor aguda da cólica renal. O naproxeno, o diclofenac e o ketorolac têm sido usados com bons resultados, em perfusão subcutânea contínua¹⁸, no tratamento da dor oncológica, podendo esta forma de administração constituir uma alternativa útil à via oral, quando esta não puder ser usada por qualquer razão (ex., vômitos, disfagia), como acontece com certa frequência no cancro avançado.

Na artrite reumatóide, tem-se verificado uma grande

Quadro 3. Interações mais comuns com os AINE

Aminoglicosídeos
Anticoagulantes
Anti-hipertensores - IECA, bloqueadores- β , diuréticos
Digoxina
Lítio
Metotrexato
Metoclopramida
Fenitoina

variabilidade na resposta individual aos vários AINE. Esta observação tem sido extrapolada para a dor associada ao cancro, pelo que, se um doente não tolera ou não obtém benefício de um AINE, se recomenda muitas vezes experimentar outro de uma classe química diferente²³. Embora não haja ensaios clínicos que legitimem esta prática, é razoável mantê-la.

Os estudos realizados não permitem indicar qualquer AINE como particularmente eficaz no tratamento da dor oncológica. No entanto, podem fazer-se algumas recomendações genéricas, tendo em mente que os doentes com cancro são, muitas vezes, idosos ou estão debilitados, factores que elevam o risco de toxicidade dos AINE, como foi referido atrás. É preferível usar drogas de semi-vida curta e começar pelas doses mais baixas recomendadas, aumentando-as cada 2 a 3 dias, de acordo com a resposta clínica. É melhor evitar os AINE mais recentes até a sua segurança, em especial os efeitos laterais do tipo B, estar estabelecida noutras clínicas³.

Devem-se evitar também os AINE que apresentam efeitos tóxicos B com certa frequência, como os fenamatos (diarreia), o fenbufene (erupções) e as pirazolas (discrepâncias sanguíneas)³.

De acordo com estes princípios, pode iniciar-se a terapêutica com um AINE como o cetoprofene e mudar para o diclofenac (que é de um grupo químico diferente) em doentes intolerantes ou refractários, ou vice-versa. Estes fármacos são apenas indicados a título de exemplo, podendo as opções ser outras, tendo em conta factores como a experiência pessoal e a experiência anterior do doente.

Conclui-se, então, que os AINE são fármacos úteis no tratamento da dor oncológica. No entanto, apesar de serem usados há muitos anos para este fim, existem ainda aspectos que carecem de estudos conclusivos, como o de saber se têm um efeito particular na dor óssea.

Bibliografia

1. Amadio P, Cummings DM, Amadio P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med* 1993; 93 (4):73-97.
2. Scholer DW, Ku EC, Boettcher I, Schweizer A. Pharmacology of diclofenac sodium. *Am J Med* 1986;80 (Suppl 4B):34-38.
3. Rawlins MD. Non-opioid analgesics. In Doyle D, Hanks GWC, Macdonald N, ed. *Oxford textbook of palliative care*. Oxford Medical Publications 1^a ed 1993; 182-187.
4. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs - Differences and similarities. *N Engl J Med* 1991;324: 1716-1725.
5. Eisenber. E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12:2756-2765.
6. Hollander. Gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prophylactic and therapeutic strategies. *Am J Med* 1994; 96:274-281.
7. Bateman DN, Kennedy JG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and elderly patients. *Br Med J* 1995;310:817-818.
8. Heigh RI. Use of NSAIDs. *Postgrad Med* 1994; 96:63-68.
9. O'Brien WM. Adverse reactions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1986;80(Suppl 4B):70-80.
10. Marasco WA, Gikas PW, Azziz-Baumgartner R, Hyzy R, Eldredge CJ, Stross J. Ibuprofen-associated renal dysfunction. *Arch Intern Med* 1987; 147:2107- 2116.
11. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984;310: 563-572.
12. Report of a meeting of physicians, University of Texas Medical School at Houston; and Texas Heart Institute at St Luke's Episcopal Hospital, Houston, Texas, USA. Nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 344: 515-518
13. Helfgott SM, Sandberg-Cook J, Zakim D, Nestler J. Diclofenac-associated hepatotoxicity. *JAMA* 1990; 264:2660-2662
14. Simon LS, Mills JA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1980;302: 1179-1183
15. Jacox A, Carr DB, Payne R. New clinical-practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:651 -655.
16. Beaver WT. Impact of non-narcotic oral analgesics on pain management. *Am J Med* 1988;84 (suppl 5A): 3- 15.
17. Organisation mondiale de la Santé. *Traitement de la douleur cancéreuse et soins palliatif*. Genève 1990.
18. Pace V. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer. *Palliat Med* 1995; 9:273-286.
19. Coombes RC, Neville Am, Gazet JC, Ford HT, Nash AG, Baker Jw, Powles Tj. Agents affecting osteolysis in patients with breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979; 3:41 - 44.
20. Gonçalves F. Metástases ósseas. *Oncologia* 1990; 1:179-189
21. Payne R. Pharmacologic management of bone pain in cancer patient. *Clin J Pain* 1989; 5(suppl 2):S43-S50.
22. Foley K. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985; 313: 84-95.
23. Portenoy RK. Cancer pain management 1993; 20 (suppl 2): 19-35.